Lane Medical Library

Ueber die Wirkung des Campheroxims.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

Hohen Medicinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Wilhelm Zehner

approb. Arzt aus Hanau.

Marburg

Buchdruckerei Fr. Sömmering

1892.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Ueber die Wirkung des Camphers auf den tierischen Organismus wurden im Laufe der letzten Jahrzehnte von *Heubner*[1], *Hoffmann*[2], *Maki*[3], *Pellacani*[4], *Wagner*[5], *Wiedemann*[6] Untersuchungen angestellt, die im Wesentlichen folgende Ergebnisse lieferten:

Der Campher wirkt beim Warmblüter krampferregend, beim Kaltblüter curareartig. Ausserdem lähmt er bei letzterem das Rückenmark. Er steigert ferner den Blutdruck und wirkt direkt erregend auf das Herz sowohl beim Kalt- wie beim Warmblüter. (*Heubner*, *Harnack* und *Wittkowsky*[7], *Lewin*[8].)

Neben dem Campher finden wir noch eine Reihe von Körpern, die zur Gruppe des Camphers gehören und

---

[1] Archiv d. Heilkunde 1870. S. 334.

[2] Beiträge zur Kenntniss der physiolog. Wirkung des Camphers. Diss. Dorpat 1866.

[3] Ueber die Wirkung des Camphers, Alkohols u. s. w. Diss. Strassburg 1883.

[4] Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 27. 1890.

[5] Untersuchungen über die Wirkung des Camphers u. d. Camphersäure. Diss. Marburg 1889.

[6] Archiv für exper. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 6. 1876.

[7] " " " " " " Bd. 5. 1876.

[8] " " " " " " Bd. 27. 1890.

mit geringen Modifikationen eine ähnliche physiologische Wirkung entfalten, wie der Campher. Hierher gehören das Bornylamin, der Amidocampher, das Campherol und andere mehr. Untersuchungen über letztgenannte Verbindungen wurden von *Lewin* und *Pellacani* angestellt und im Archiv für Pathologie und Pharmakologie Bd. 17 und 27 veröffentlicht.

Zweck vorliegender Arbeit ist es, einen Beitrag zur Pharmakologie eines weiteren Campherderivates, des Campheroxims, zu liefern.

Das Campheroxim, von der Formel $C_{10}H_{17}NO$ ($C_{10}H_{16}NOH$) bildet sich aus Campher und Hydroxylamin [1].

Man stellt es folgendermassen dar [2]:

20 Gramm Campher werden in 300 Gramm 96 % Alkohol gelöst; alsdann bringt man 20 Gramm salzsaures Hydroxylamin und 30 Gramm Natronlauge in concentrierten Lösungen zu dem Campheralkohol, erwärmt mehrere Stunden lang, prüft unterdessen mit destilliertem Wasser, ob bei einer noch entstehenden weissen Trübung freier Campher vorhanden ist. Tritt diese Trübung nicht mehr ein, so filtriert man mit viel Wasser, setzt zum Filtrat bis zur schwach sauren Reaktion Essigsäure zu und fällt so das Campheroxim in nadelförmigen Krystallen aus. Sodann filtriert man letztere ab, wäscht mit destilliertem Wasser gut aus, bis jede saure Reaktion verschwunden ist und reinigt durch Umkrystallisieren aus warmen Alkohol.

Was die Eigenschaften des Campheroxims anbetrifft, so besitzt es einen starken campherartigen

---

[1] *Nägeli*, Ber. 16. 497.

[2] *Auwers*, Ber. 22. 605.

Geruch, schmilzt bei 115° C, destilliert unter geringer Zersetzung (Abspaltung von H_2O) bei 249 bis 250° C, löst sich leicht in Alkohol, Aether, Säuren und Alkalien und ist sehr widerstandsfähig (mit concentrierter Salzsäure auf 100 bis 150° C erhitzt tritt keine Zersetzung ein, von Natriumamalgam oder Zinkstaub und Kalilauge wird es nicht verändert).

Das Präparat war im Pharmakologischen Institut dargestellt worden; zur Verwendung bei den Versuchen kamen bei der Unlöslichkeit in Wasser meist 5% Lösungen in Olivenöl oder in 60% Alkohol, ferner eine 5% Emulsion mit Gummi arabicum.

I. Versuche am Kaltblüter.

a. Allgemeinwirkung.

Behufs Feststellung von Allgemeinwirkungen wurde mit Rana temporaria und Rana esculenta experimentiert und zwar wurde das Gift teils in den Rücken- oder Bauchlymphsack injiciert teils den Tieren per os beigebracht.

Versuch 1.

Rana temporaria ♂, mittelgross.

10 h. 28 m. 0,025 Campheroxim in 5 proc. Emulsion in den Rückenlymphsack (0,5 ccm).

43 m. Es entwickelt sich eine deutliche Schlaffheit der hinteren, nach weiteren 3 Minuten auch der vorderen Extremitäten. Passiv ausgestreckt werden die Hinterbeine nur ganz langsam angezogen.

48 m. ff. Eine lordosenartige Krümmung des Rückens nimmt allmählich so stark zu, dass der

Kopf nach Verlauf von etwa 10 Minuten mit dem Rumpf nahezu einen rechten Winkel bildet. Auf den Rücken gelegt, bleibt das Tier ruhig liegen. Von Respiration ist keine Spur zu sehen. Das freigelegte Herz arbeitet noch kräftig. Im weiteren Verlaufe der Vergiftung werden die Strecker der Wirbelsäule ganz starr, ferner fangen auch die Muskel der Extremitäten an, in dauernden Contraktionszustand zu geraten. Allmählich erlischt die elektromotorische Erregbarkeit der Muskeln, das Herz pulsiert nur noch schwach und stellt zuletzt seine Thätigkeit ein.

Versuch 2.

Rana temporaria ♂, mittelgross.

11 h. 0 m. 0,025 Campheroxim in 5 proc. Emulsion (0,5 ccm) in den Bauchlymphsack.

7 m. ff. Ohne vorausgegangene Lähmungserscheinungen ist eine kyphosenartige Krümmung des Rückens deutlich sichtbar, die allmählich noch zunimmt. Die Bauchmuskulatur ist hochgradig kontrahiert. Gleichzeitig entwickelt sich eine Starre namentlich der vorderen Extremitäten. Beim Betupfen der Schenkel mit Essigsäure treten noch lebhafte Bewegungen auf. Das freigelegte Herz schlägt kräftig. Die Respiration hat aufgehört. Unter allmählichem Nachlassen der Herzthätigkeit und Erlöschen der elektromotorischen Erregbarkeit der Muskeln tritt Nachmittags der Tod ein.

Versuch 3.

Rana temporaria ♂, mittelgross.

3 h. 42 m. 0,025 Campheroxim (0,5 ccm einer 5 proc. Emulsion) per os.

50 m. Bleibt längere Zeit bewegungslos auf dem Rücken liegen.

51 m. Geringe Bewegungen, die Lage zu verbessern. Auf Reize mit Essigsäure erfolgen lebhafte Bewegungen.

4 h. 0 m. Die passiv ausgestreckten Extremitäten werden träge angezogen. Auf Essigsäure noch lebhafte Reaktion, auf Nadelstiche erfolgt auch ein Anziehen der Beine. Sonst ganz schlaffe Bauchlage, auch der Kopf liegt flach auf dem Boden. Von Respiration ist keine Spur sichtbar.

30 m. Die Reaktion auf Essigsäure ist nur noch ganz gering, beim Kneifen der Extremitäten erfolgen erst nach längerer Zeit Bewegungen.

5 h. 0 m. Keine Reaktion auf Essigsäure. Bei 9 R. A. noch schwache Reizbarkeit des Rückenmarks.

45 m. ff. Eine Steifigkeit in den Extremitäten entwickelt sich.

6 h. 15 m. Das freigelegte Herz arbeitet nur noch schwach. Auf ganz starke Ströme erfolgen bei direkter Reizung des Rückenmarks noch schwache Zuckungen in den Extremitätenmuskeln. Das Herz steht kurz darauf still in Halbsystole, auf mechanischen Reiz kontrahiert es sich noch.

Versuch 4.

Rana esculenta ♂, mittelgross.

10 h. 15 m. 0,025 Campheroxim (0,5 ccm einer 5 proc. Emulsion) in den Rückenlymphsack.

50 m. Leichte Schlaffheit der hinteren Extremitäten. Passiv ausgestreckt werden sie langsam angezogen.

11 h. 35 m. Sehr schlaffe Bewegungen.

12 h. 5 m. Die Rückenlage wird ertragen.

30 m. Grosse Schlaffheit der Bewegungen. Bis zum folgenden Tage hat sich das Tier wieder vollkommen erholt.

Versuch 5.

Rana esculenta ♂, kräftig.

4 h. 0 m. 0,05 Campheroxim (1 ccm einer 5 proc. Emulsion) unter die Rückenhaut. Nach einer Stunde keinerlei auffällige Erscheinungen.

6 h. 0 m. Etwas Schlaffheit der hinteren Extremitäten, sonst nichts Auffälliges. Am Morgen des folgenden Tages war ausser einer geringen Trägheit nichts Abnormes weiter bemerkbar.

Versuch 6.

Rana esculenta ♀, mittelgross.

11 h. 10 m. 0,05 Campheroxim (1 ccm einer 5 proc. Olivenöllösung) unter die Haut des linken Oberschenkels gebracht.

12 h. 0 m. Schlaffheit der hinteren Extremitäten. Das Tier erträgt die Rückenlage, reagiert aber lebhaft auf Essigsäure.

12 h. 15 m. Nachdem die Haut beider Oberschenkel entfernt ist, erscheint die Muskulatur des linken Oberschenkels blass, stark kontrahiert, die Muskulatur des rechten Oberschenkels sieht normal aus.

45 m. Die Steifigkeit des linken Oberschenkels nimmt zu und erstreckt sich auch auf den Unterschenkel.

4 h. 30 m. Die Contraktion hat in etwas geringerem Grade auch die Muskeln des rechten Beines ergriffen. Das freigelegte Herz schlägt noch kräftig.

Versuch 7.

Rana esculenta ♂, kräftig.

11 h. 10 m. 0,05 Campheroxim (1 ccm einer 5 proc. Olivenöllösung) in den Magen. Im Laufe der nächsten Stunden wurde nichts Auffälliges bemerkt.

4 h. 45 m. Da immer noch keine Wirkung sichtbar ist, erhält das Tier 0,1 Campheroxim in den Magen (2 ccm öliger Lösung.)

5 h. 15 m. Erträgt die Rückenlage, ausserdem grosse Schlaffheit der Extremitäten.

30 m. Eine Starre der Muskulatur in den Extremitäten beginnt sich zu entwickeln. Die Reizung des Rückenmarks mit mässigen Strömen bleibt erfolglos.

6 h. 15 m. Nach Entfernung der Oberschenkelhaut beiderseits ist die blasse, stark kontrahierte Muskelsubstanz sichtbar.

Wie diese Versuche zeigen, war der Verlauf der Vergiftung beim Frosch folgender:

Zunächst hören die spontanen Bewegungen auf, die Respiration steht still. Alsdann entwickelt sich die allmählich zunehmende Muskelstarre, die bei direkter Applikation des Giftes auf den Muskel meist schnell nach wenigen Minuten erfolgt, bei Einführung in den Magen nach längerer Zeit auftritt. Eine curareartige Wirkung, wie sie dem Campher zukommt, an die man bei dem Aufhören der spontanen Bewegungen und bei der schlaffen Lage der Tiere denken könnte, war nicht nachweisbar. War der Muskel nicht hochgradig starr, so war sowohl eine direkte elektrische Reizung des Muskels, wie eine indirekte vom Nerven aus von Erfolg begleitet. Eine Reizung des Rückenmarks dagegen war in allen Fällen entweder ganz unwirksam oder hatte nur noch minimale Zuckungen zur Folge. Hier würde also nicht eine curareartige Wirkung, sondern vielmehr eine Lähmung des Rückenmarks, wie sie allerdings auch die Camphervergiftung zeigt, in Betracht kommen.

Bei beiden Froscharten kam es niemals zu Krämpfen, wie wir sie später als Wirkung des Campheroxims beim Warmblüter kennen lernen werden, vielleicht, weil die geringe Entwicklung des Gehirns eine besondere Erregung desselben nicht zu Stande kommen lässt.

b. Wirkung auf den Muskel.

Was die Wirkung des Campheroxims auf den Muskel bei der Allgemeinvergiftung betrifft, so sei hier auf die Versuche im vorstehenden Abschnitt verwiesen. Beide Froscharten reagierten bei localer Anwendung des Giftes ganz verschieden. Es ist dies ein ähnliches Verhalten, wie es *Schmiedeberg* seiner Zeit bei der Coffeinwirkung beobachtet hat.

Bei der R. temporaria trat eine allmählich zunehmende hochgradige dauernde Muskelcontraktion auf, ein Bild, wie es auch die Coffeinvergiftung zeigt, während bei der R. esculenta nach Injektion selbst grösserer Mengen in den Rücken- oder Bauchlymphsack eine derartige Wirkung nicht sichtbar wurde. Allerdings konnte man durch Betupfen der Extremitätenmuskel mit Campheroxim eine Starre derselben erzielen, letztere trat auch bei innerlich verabfolgten Dosen von 0,1 bis 0,15 nach längerer Zeit ein. Bei Dosen von 0,025, die bei R. temporaria eine schnelle schwere Vergiftung hervorriefen, traten bei R. esculenta entweder gar keine nachweisbaren Veränderungen auf oder die Erscheinungen bestanden nur in einer gewissen Schlaffheit der Bewegungen.

Die mikroskopische Beobachtung einer normalen dem Oberschenkel entnommenen Muskelfaser von beiden Froscharten liess auf Zusatz eines Tropfens der Oellösung eine sofortige energische Contraktion in der Längsachse erkennen, die Muskelfaser wurde kürzer und dicker, die bisher glatten Randkonturen wulsteten sich. Das Coffein wirkt auf die Muskelfaser bekanntlich in anderer Weise, indem es die lang gestreckten Muskelbündel zu mehrfach spirillenartig gewundenen Fäden verändert.

Zur genaueren Verfolgung der Wirkung des Campheroxims auf die Thätigkeit des Froschmuskels wurden myographische Versuche in folgender Weise angestellt.

Entweder wurden beide Gastroenemii direkt oder vom vorher durchschnittenen, mit Platinelektroden armirten Plexus lumbalis aus gereizt. Nachdem die Muskelzuckung längere Zeit in unvergiftetem Zustande

vollkommen normal blieb, wurde das Gift dem Tiere teils in den Magen gebracht, teils ein Muskel durch Betupfen mit Campheroximlösung direkt vergiftet. Im Versuche 1 wurden die Gefässe eines Schenkels unterbunden, um Unterschiede zwischen vergiftetem und unvergiftetem Beine gleichzeitig beobachten zu können.

1.

Rana esculenta ♂, mittelgross.

Die Gefässe des linken Schenkels unterbunden, beide Plexus durchschnitten. Direkte tetanische Muskelreizung mit induciertem Strom je $^3/_4$ Sekunden lang. Belastung 30 Grm.

12 h. 15 m. 0,05 Campheroxim per os (1 ccm einer 5 proc. Olivenöllösung). Da in der nächsten halben Stunde sich kein Unterschied in der Zuckung beider Muskel zeigt, erhält das Tier nochmals:

45 m. 0,05 Campheroxim per os (1 ccm obiger Lösung). Im Laufe der nächsten Stunden zuckten beide Muskel vollkommen gleichmässig.

3 h. 15 m. Das Verhältnis der Zuckungen wie in Fig. 1 und 2.

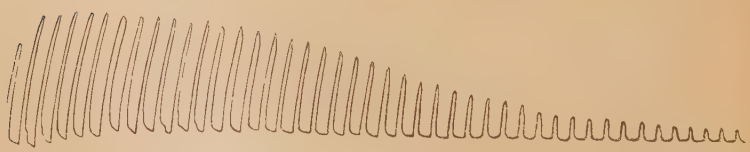

Fig. 1. Nicht vergifteter Muskel. Tetani 15 R. A. 30 Grm.

Fig. 2. Vergifteter Muskel. Tetani 15 R. A. 30 Grm.

3 h. 35 m. Siehe Fig. 3 und 4.

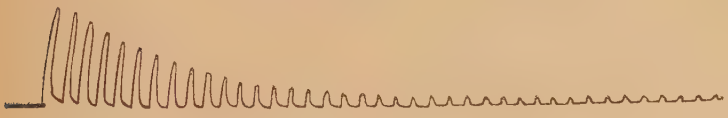

Fig. 3. Nicht vergifteter Muskel. Tetani 15 R. A. 30 Grm.

Fig. 4. Vergifteter Muskel. Tetani 15 R. A. 30 Grm.

Im weiteren Verlaufe der Vergiftung nimmt die Ermüdungskurve des unvergifteten Muskels bis zur vollständigen Ermattung gleichmässig ab, während der vergiftete Muskel nur einzelne Zuckungen noch erkennen lässt, die wenig mehr als 1 mm sich über die Abscisse erheben.

2.

Rana esculenta ♀, kräftig.

Beide Plexus durchschnitten. Elektroden am Plexus. Belastung 10 Grm. Nachdem eine Stunde lang der linke Gastroenemius eine normale Zuckung zeigte, wurde dem Tiere 0,1 Campheroxim in den Magen gebracht (2 ccm einer 5 proc. Olivenöllösung.) Nach 3 Stunden verhielt sich die Zuckung des ausgeruhten Muskel wesentlich anders. Vergl. Fig. 5 und 6.

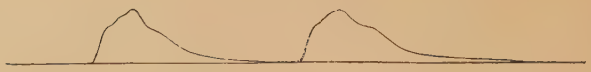

Fig. 5. Normal-Schliessungs-Induktionsschlag. 12 R. A. 10 Grm.

Fig. 6. 3 Stunden nach der Vergiftung Schliessungs-Induktionsschlag. 12 R. A. 10 Grm.

Auf den rechten Gastroenemius wurde das Gift in 5 proc. Olivenöllösung direkt gebracht. Nach einigen vorausgegangenen noch normalen Zuckungen tritt etwa 10 Minuten nach der Vergiftung eine Verkürzung des Muskels ein. Bei jeder neuen Zuckung wird die vorausgegangene Abscisse nicht mehr erreicht. (S. Fig. 7.)

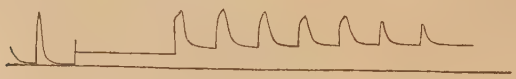

Fig. 7. Direkte Vergiftung. Tetani. 12 R. A. 10 Grm.

Zuletzt wird infolge der starken Contraktion des Muskels die Zuckungshöhe ganz niedrig.

2.

Rana esculenta ♀, kräftig.

Beide Plexus durchschnitten, Elektroden am Plexus. Der linke Gastroenemius wird 45 Min. in unvergiftetem Zustande beobachtet. Sodann 0,025 Campheroxim per os (1 ccm der Oellösung). (Siehe Fig. 8 und 9.)

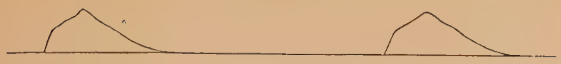

Fig. 8. Normal-Schliessungs-Induktionsschlag. 7 R. A. 20 Grm.

Fig. 9. 2 Stunden nach der Vergiftung Schliessungs-Induktionschlag. 7 R. A. 20 Grm.

Der rechte Gastrocnemius wird direkt mit der Lösung betupft. Nach 15 Min. deutliche Erhöhung der Abscisse. Verhältnis der Zuckung nach 45 Min. wie in Fig. 10.

Fig. 10. Direkte Vergiftung. Schliessungs-Induktionsschlag. 7 R. A. 20 Grm.

In dem ersten der vorstehenden Versuche ist der Unterschied zwischen vergiftetem und nicht vergiftetem Schenkel gut ausgeprägt. Der erstere zeigt eine unregelmässige Ermüdungskurve, ausserdem ist die Zuckungshöhe am Anfang etwa um $^1/_3$ geringer als die des nicht vergifteten Muskels. In den beiden anderen Versuchen ist der Unterschied zwischen innerlich und direkt vergiftetem Muskel deutlich sichtbar. Bei direkter Applikation des Campheroxims war nach wenigen Minuten eine Hebung der Abscisse erkennbar, die Contraktion nahm schnell so zu, dass zuletzt kaum noch selbst bei starken Strömen eine Zuckung erfolgen

konnte. Wurde die Verkürzung durch starke Belastung und Dehnung überwunden, so konnten wieder, wenn noch nicht zu lange Zeit seit der Vergiftung verflossen war, Zuckungen ausgelöst werden (s. u. Versuchsbeispiele).

Brachte man das Gift dem Tiere in den Magen, so trat erst nach längerer Zeit, in dem Versuche 1 erst nach drei Stunden, eine sichtbare Wirkung auf. In den Versuchen 2 und 3, die nach der Vergiftung per os eine Veränderung in der Form der einzelnen Muskelzuckung bei einem Induktionsschlag zeigen, ist die Verminderung der Zuckungshöhe und die Verlängerung der Zuckung wohl ebenfalls als ein Ermüdungszustand infolge der Vergiftung aufzufassen. Hier unterscheidet sich das Campheroxim wesentlich von dem Coffein. Letzteres steigert bekanntlich in kleinen Dosen die Thätigkeit des Muskels. (Vergl. *Dreser*, Archiv für Pharmakologie. Bd. 27.)

Im Versuche 2 betrug die Zuckungshöhe
normal: 7 mm,
die Länge bis zur Erreichung der Abscissenachse
normal: 20,5 mm,
3 Stunden nach der Vergiftung betrug die Höhe 6,2 mm.
die Länge 40,5 „

Versuch 3. Zuckungshöhe normal: 7 mm.
Zuckungslänge „ 21 „

1 Stunde nach der Vergiftung:
Höhe: 7 mm.
Länge: 40 „

2 Stunden nach der Vergiftung:
Höhe: 4,75 mm.
Länge: 50 „

Ausser dieser Vereinigung der Zuckungshöhe und der Ausdehnungsfähigkeit des Muskels zeigt die Curve sonst keine Veränderungen. Die obigen Zahlen der Zuckungshöhen betragen das 3,3 fache der wirklichen Werte.

Die eigentümliche Muskelwirkung des Campheroxims legte es nahe, die Dehnungsverhältnisse des vergifteten Muskels zu untersuchen. Es wurde nun in der Weise vorgegangen, dass zuerst die Dehnungsgrössen des Muskels in unvergiftetem, sodann in vergiftetem Zustande teils unmittelbar nach der Vergiftung teils nach Verlauf einer Stunde und mehr bestimmt wurden. Die Belastungen stiegen von 0 bis 100 Grm.; bei jeder Dehnung um 10 Grm.

Die Entfernung der einzelnen am Myographion dargestellten Abscissen wurde vermittels eines Okularmikrometers in Millimeter gemessen; durch den Abstand der obersten Abscisse von der untersten war die Gesamtdehnung durch 100 Grm. gegeben. Die Muskeln wurden direkt mit Campheroxim (5 proc. Olivenöllösung) vergiftet.

1.

Gastrocnemius von R. temporaria.

Grm.	Normaldehnung in mm	1 St. 30 Min. nach direkter Vergift. Dehnung in mm
10	5,0	2,1
20	7,7	3,2
30	9,6	4,1
40	10,9	4,8
50	12,0	5,4
60	13,0	6,0
70	13,9	6,6
80	14,7	7,2
90	15,5	7,6
100	**16,4**	**7,8**

2.

Gastrocnemius von R. temporaria.

Grm.	Normaldehnung in mm	2 St. nach direkter Vergiftung Dehnung in mm
10	5,3	2,5
20	8,0	3,4
30	10,0	4,1
40	11,5	4,4
50	12,7	4,7
60	13,6	5,1
70	14,4	5,6
80	15,0	6,1
90	15,6	6,3
100	**16,0**	**6,9**

3.

Gastrocnemius von R. temporaria.

Grm.	Normaldehnung in mm	15 Min. nach direkter Vergiftung Dehnung in mm	1 St. 30 Min. nach der Vergiftung Dehnung in mm
10	2,3	1,5	0,8
20	4,0	2,9	1,6
30	4,85	4,3	2,0
40	5,55	5,7	2,6
50	6,15	7,1	3,8
60	6,85	8,1	5,2
70	7,55	9,1	5,9
80	8,25	10,1	6,8
90	8,85	10,9	7,5
100	**9,35**	**11,5**	**8,1**

Unzweifelhaft ist die Dehnbarkeit des vergifteten Muskels, wie aus Versuch 1 und 2 hervorgeht, beträchtlich herabgesetzt. Im Versuche 1 beträgt die Gesamtdehnung etwa die Hälfte, im Versuche 2 sogar weniger als diese. Im letzten Versuche wurde das Dehnungsverhältnis kurz nach der Vergiftung untersucht. Die Gesamtdehnung zeigte sich hier, trotzdem eine Contraktion des Muskels schon eingetreten war, grösser als vorher. Wie dies Verhalten zu erklären ist, bedürfte noch näherer Untersuchungen. Die spätere Abnahme der Dehnbarkeit ist in dem letzten Falle nur gering. (Anm. Die obigen Zahlen sind etwa das 4fache der wirklichen Werte.)

Um Unterschiede der Arbeitsleistung zwischen vergiftetem und unvergiftetem Muskel festzustellen, wurde folgendermassen verfahren (vergl. *Dreser*, Archiv für Pharmakologie. Bd. 27).

Der zu untersuchende Muskel wurde zunächst mit einem bestimmten Anfangsgewicht belastet, die schwereren Gewichte wurden als Ueberlastung angebracht.

Die Unterstützungsvorrichtung wurde auf das Anfangsgewicht genau eingestellt. Die Reizung des Muskel war tetanisch, teils direkt teils vom Nerven aus. Die Arbeitsleistung bei jeder Zuckung erhielt man, wenn man die einzelnen Gewichte mit den entsprechenden Hubhöhen multiplizierte. Die Summen dieser Produkte war die Gesamtarbeitsleistung des Muskels. Das Optimum der Belastung d. h. dasjenige Gewicht, bei dem der Muskel die höchste Arbeit leistete, ist aus den Tabellen ersichtlich. Die Zahlen betragen das 3,3 fache der reellen Werte. Nachdem der Muskel in unvergiftetem Zustande beobachtet

war, wurde das Campheroxim in 5 proc. Emulsion mit Gummi arabicum direkt auf ihn gebracht.

1.

Rana esculenta, kräftig.

Elektroden am durchschnittenen Plex. lumbalis. 14 R. A. Tetanisierung je $^3/_4$ Sec.

Rechter Gastrocnemius Normal.

Grm.	Hubhöhe in mm	Arbeitsleistung in Grammmillimeter
100	13,8	1380
200	12,2	2440
300	11,0	3300
400	9,7	**3880**
500	7,5	3750
600	6,0	3600
700	4,3	3010
800	2,0	1600
		22960 Gesamtleistung

Linker Gastrocnemius.

15 Min. nach direkter Applikation von Campheroxim. 12 R. A.

Grm.	Hubhöhe in mm	Arbeitsleistung in Grammmillimeter
100	15,0	1500
200	13,0	2600
300	12,0	3600
400	10,5	4200
500	9,8	**4900**
600	8,0	4800
700	6,8	4760
800	5,4	4320
		30680 Gesamtleistung

10 Min. später fast ganz gelähmt. 4310 Gesamtleistung.

2.

Rechter Gastrocnemius einer kleinen R. esculenta. Plexus durchschnitten. Elektroden am Nerv. ischiadicus. Tetanisierung je $^3/_4$ Sec. lang. 8 R. A. Normal.

Grm.	Hubhöhe in mm	Arbeitsleistung in Grammmillimeter
20	11	220
50	10,5	525
80	10	800
100	9,25	925
120	9	1080
150	8,5	1275
180	7,5	1350
200	6,75	1350
250	5,75	1437,5
300	5	**1500**
350	3,75	1312,5
400	3,5	1400
450	0,5	225
500	0	0
		13400,0 Gesamtleistung

5 Min. nach direkter Vergiftung.

Grm.	Hubhöhe in mm	Arbeitsleistung in Grammmillimeter
20	9	180
50	8,5	425
80	7	560
100	6	**600**
120	5	600
150	2,5	375
180	1,0	180
200	0	0
		2920 Gesamtleistung

Linker Gastrocnemius desselben Frosches. Direkte Muskelreizung. Tetanisirung je $^3/_4$ Sec. lang. 8 R. A.

Normal.

Grm.	Hubhöhe in mm	Arbeitsleistung in Grammmillimeter
20	11	220
50	9,5	475
80	8,5	680
100	7,5	750
120	7	840
150	6,5	975
180	5,5	990
200	4	800
250	2,5	625
300	0,5	150
350	0	0
		6505 Gesamtleistung

10 Min. nach direkter Vergiftung.

20	4	80
50	3,5	175
80	0,5	40
100	0	0
		295 Gesamtleistung

3.

Gastrocnemius einer kleinen R. esculenta.

Plexus durchschnitten. Elektroden am Nerv. ischiadicus. Tetanisierung je $^3/_4$ Sec. lang.

Normal 10 R. A.

Grm.	Hubhöhe in mm	Arbeitsleistung in Grammmillimeter
20	12,5	250
50	11	550
80	9,5	760
100	8,5	850
120	8	960
150	7	1050
180	6	1080
200	5,5	1100
250	5	**1250**
300	3,5	1050
350	2	700
400	0,5	200
450	0	0
		9800 Gesamtleistung

1 Stunde nach direkter Vergiftung nur noch bei starken Strömen minimale Zuckungen.

In allen Versuchen ist die Arbeitsleistung des vergifteten Muskels ganz bedeutend herabgesetzt. Nur im Versuche 1 ist eine Zunahme der Arbeitsleistung im Anfange kurz nach der Vergiftung auffallend. Möglicherweise ist der Grund dieser Abweichung darin zu finden, dass der rechte zuerst untersuchte Muskel durch eine während der Präparation stattfindende Blutung ge-

schädigt wurde. Immerhin könnte man daran denken, dass es sich vielleicht hier um eine besondere Wirkung des Campheroxims handelt, etwa, wie das Coffein, in kleinen Dosen die Thätigkeit des Muskels zu steigern. Es bedürfte dies noch näherer Untersuchungen.

c. Wirkung auf den Kreislauf.

Um zunächst einen Ueberblick über die Wirkung des Campheroxims auf das Froschherz zu gewinnen, wurde das freigelegte Organ eine Zeitlang in unvergiftetem Zustande beobachtet und alsdann das Tier per os vergiftet.

1.

Rana esculenta ♀, mittelgross.

Zeit	Bemerkungen.	Anzahl der Herzschläge in der Min.
11 h. 30 m.		30
12 h.		32
15 m.		30
30 m.	0,05 Campheroxim per os (1 ccm einer 5 proc. Olivenöllösung).	30
40 m.		30
50 m.		26
1 h. 0 m.		24
3 h. 0 m.		12
24 m.	1 Tropfen Atropin (2,5%) auf das Herz.	14
28 m.		16
4 h. 15 m.	Stillstand in Systole.	

2.

Rana temporaria ♀, mittelgross.

Zeit	Bemerkungen.	Anzahl der Herzschläge in der Min.
12 h. 0 m.	0,05 Campheroxim per os (1 ccm der	46
15 m.	5 proc. Oellösung).	44
25 m.		30
40 m.		24
50 m.		22
1 h. 0 m.	Diastole wenig ausgiebig und verlängert, unregelmäss. Contraktionen.	20
3 h. 0 m.		12
25 m.	1 Tropfen Muscarin (1%) auf das Herz. Stillstand in Diastole. Nach $1^1/_2$ Min. eine minimale Contraktion.	
27 m.	1 Tropfen Atropin (2,5%) auf das Herz.	6
3 h. 31 m.	Herzmuskel mechanisch noch reizbar, sonst Stillstand. Nach Zusatz eines Tropfen Campheröl wieder 10 Contraktionen, das Herz arbeitet leidlich kräftig.	10
37 m.		12
4 h. 0 m.		12
30 m.		12
5 h. 20 m.	Stillstand in Systole.	

3.

Rana temporaria ♂, mittelgross.

Zeit	Bemerkungen.	Anzahl der Herzschläge in der Min.
10 h.		34
10 m.		30
15 m.	0,025 Campheroxim per os (0,5 ccm einer 5 proc. Olivenöllösung).	
45 m.		24
11 h. 10 m.		20
12 h. 0 m.	Diastole lange andauernd und wenig ausgiebig, Herzaktion träge, unregelmässig.	16
1 h. 0 m.		12
3 h. 0 m.	Stillstand in Halbsystole.	

Zunächst fällt hier die Pulsverlangsamung auf, so dass man zunächst an eine Reizung der Vagi denken könnte. Allein die Lähmung derselben durch Atropin brachte keine wesentliche Aenderung hervor. Neben der Frequenz der Herzschläge nahm aber auch die Energie ab, die Diastole wurde lange dauernd und mangelhaft, eine kräftige Systole kam auch nicht mehr zu Stande. Es wirkt demnach das Campheroxim lähmend auf das Froschherz.

Deutlicher zeigt sich dieses Verhalten bei graphischer Darstellung. Zu letzterer wurde der *Williams'sche* Apparat benutzt. Die Blutflüssigkeit bestand aus $^1/_3$ defibriniertem Rinderblut und $^2/_3$ physiologischer Kochsalzlösung. Ein entsprechend angebrachtes Manometer schrieb die Bewegungen des Herzens auf. Das Herz wurde, nachdem es eine geraume Zeit in unver-

giftetem Zustande beobachtet war, direkt in eine 5 proc. Campheroximlösung (Olivenöl) gebracht. Der Druck im venösen Teil des Apparates blieb während des ganzen Versuches unverändert und betrug 20 ccm Flüssigkeitssäule.

1.

Das Herz einer kräftigen Rana esculenta wurde, nachdem es 25 Minuten lang vollständig gleichmässig arbeitete, in die Campheroximlösung gebracht.

Zeit	Anzahl der Pulsschläge i. 10 Sec.	Mittl. Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen.
11 h. 40 m.	5	4	
12 h. 4 m.	5	4	
5 m.	5	4	Eintauchen in d. Campheroximlösung.
20 m.	4,5	3,5	
27 m.	4	3,5	
30 m.	3	3	
40 m.	3	3	
55 m.	3	3,5	
1 h. 0 m.	$2^3/_4$	3	
15 m.	$2^1/_4$	3,5	
45 m.	2	3,5	
2 h. 0 m.	2	3,5	
30 m.	2	3	
3 h. 0 m.	2	3	
4 h. 10 m.	2	2,5	
5 h. 5 m.	2	2	
6 h. 0 m.	2	1,5	Versuch abgebrochen.

Die beiden Curven (Fig. 11 und 12) geben das Verhältnis vom unvergifteten zum vergifteten Herzen sehr anschaulich wieder.

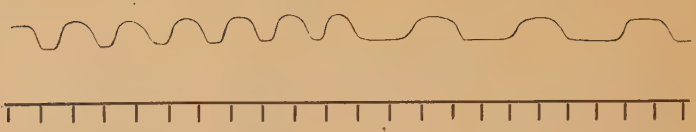

Fig. 11. Vor der Vergiftung. Fig. 12. 1 St. nach der Vergiftung.

Bei dem folgenden Versuche wurde die Arbeitsleistung des unvergifteten Herzen mit der des vergifteten verglichen. Hierbei wurde folgendes Verfahren beobachtet. Das Gewicht der innerhalb 5 Minuten bei einem gleichbleibenden Drucke von 20 cm Flüssigkeitssäule in ein zweckmässig angebrachtes Glasschälchen gepumpten Blutmenge wurde zunächst vor der Vergiftung bestimmt. In gleicher Weise wurde nach dem Eintauchen des Herzens in die Campheroximlösung verfahren.

2.

Das Herz einer kräftigen Rana esculenta wurde etwa 1 Stunde lang in unvergiftetem Zustande beobachtet.

Zeit	Gewicht der innerhalb 5 Minuten beförderten Blutmenge in Grm.
11 h. 30 m.	6,59
12 h.	6,67
20 m.	6,55
30 m.	Herz direkt in Campheroxim gebracht (5 proc. Olivenöllösung).
1 h.	2,95
2 h.	1,70
4 h.	1,43

Aus den vorstehenden Curven lässt sich in Fig. 12 die stark verlängerte Diastole erkennen, ausserdem ist die Pulswelle niedriger geworden. Im weiteren

Verlaufe nimmt die Höhe des Pulses immer mehr ab. Die erste sichtbare Wirkung der Vergiftung trat nach 15 Minuten auf, doch dauerte es über 7 Stunden, bis das Herz seine Thätigkeit einstellte.

Die bedeutende Verringerung der Arbeitsleistung, die, wie die Abnahme der Energie des Herzens in Versuch 1, ebenfalls progressiv bis zur Herzlähmung zunahm, geht aus Versuch 2 hervor.

II. Versuche am Warmblüter.

a. Allgemeinwirkung.

Im Folgenden sind mehrere Versuche angeführt, die die Allgemeinwirkung des Campheroxims beim Warmblüter demonstrieren sollen. Das Gift wurde den Tieren teils subkutan teils per os beigebracht. Meerschweinchen gingen an Dosen von 0,25 fast ausnahmslos zu Grunde. Ueberstand das Versuchstier die Vergiftung, so bedurfte es längere Zeit zu seiner Erholung. Die Erscheinungen waren bei allen Tieren dieselben; sie wurden nur in ihrer Stärke und verschieden langen Dauer durch die angewandte Dosis beeinflusst.

1.

Meerschweinchen ♀, Gewicht 600 Grm.

12 h. 15 m. 0,1 Campheroxim (2 ccm einer 5 proc. alkoh. Lösung) subkutan.

1 h. 0 m. Keine bemerkenswerte Erscheinungen.

3 h. 25 m. 0,15 Campheroxim (3 ccm der Lösung subkutan.

3 h. 30 m. Bewegungen sehr matt, schlaffe Bauchlage, erträgt die Rückenlage, Cornealreflex erhalten, auch die Sensibilität. Starke Atemfrequenz.

34 m. Klonische Zuckungen in den Extremitäten.

35 m. Erschütterung des ganzen Körpers, Kaubewegungen, dieselben steigern sich, ausserdem Laufbewegungen, das Tier fällt auf die Seite.

36 m. Die Kaubewegungen sind so heftig, dass das ganze Tier dadurch bewegt wird.

39 m. ff. Zeitweise Zuckungen klonischer Art im ganzen Körper mit Kaubewegungen.

47 m. Anfall; Tonus der vorderen und hinteren Extremitäten. Opisthotonus, abwechselnd mit klonischen Krämpfen. Dauer 25 Sec. Von jetzt ab treten die Krämpfe anfallsweise auf. Nach dem Anfall schlaffe Bauchlage.

50 m. Anfall wie vorher, starke Kaubewegungen, Laufbewegungen. Darauf nur einzelne Zuckungen im Körper.

55 m. Anfall wie vorher, von 30 Sec. Dauer.

4 h. 0 m. Plötzlich nach vorausgegangenen klonischen Zuckungen tonischer Krampf der Extremitäten, Opisthotonus, Kaubewegungen. Nach 5 bis 6 Sec. klonische Krämpfe. Pupillen weit, reaktionslos. Nach 30 Sec. Nachlassen des Anfalles.

7 m. Opisthotonus mit klonischen Krämpfen.

10 m. ff. Klonische Zuckungen, Kaubewegungen, abwechselnd mit Nackenstarre und tonischen

Krämpfen. Während des Anfalles Cornea reaktionslos.

In den nächsten Stunden wechseln diese Anfälle ab mit kurzen Ruhepausen, in denen das Tier erschöpft und, abgesehen von den fortwährend den ganzen Körper durchfahrenden einzelnen Zuckungen, bewegungslos daliegt. Die Anfälle dauern etwa $^3/_1$ Minute und wiederholen sich alle 4 bis 5 Minuten. Am folgenden Tage war das Tier tot.

2.

Meerschweinchen ♂, Gewicht 550 Grm.

3 h. 0 m. 0,15 Campheroxim in 5 pr. alkoholischer Lösung subkutan.
10 m. Schlaffe Bewegungen.
28 m. Erträgt die Rückenlage.
32 m. Leichte Zuckungen in den Extremitäten.
34 m. Zittern in den vorderen Extremitäten.
37 m. Kaubewegungen. Auf den Rücken gelegt, rafft sich das Tier langsam auf.
42 m. Starke Kaubewegungen.
55 m. 0,05 Campheroxim subkutan (1 ccm der Lösung).
4 h. 0 m. Zuckung namentlich in den vorderen Extremitäten, Laufbewegungen.
20 m. 0,5 Campheroxim subkutan (1 ccm alkoh. Lösung).
42 m. Vereinzelte klonische Zuckungen in sämtlichen Extremitäten.
47 m. Kaubewegungen, Laufbewegungen; das Tier fällt auf den Rücken, rafft sich wieder auf.

48 m. Klonische Zuckungen im ganzen Körper.
50 m. Plötzlich wieder Kaubewegungen, Laufbewegungen im Ganzen von 30 Sec. Dauer. Atemzüge sehr frequent und keuchend.

Am folgenden Tage liegt das Tier ruhig auf der Seite, zeitweise durchfahren einzelne klonische Zuckungen den ganzen Körper. Die Atmung ist sehr oberflächlich.

10 h. 25 m. Laufbewegungen, etwa 30 Sec. Dauer.
3 h. 35 m. Aufhören der Respiration; Herzstillstand in Halbsystole.

3.

Hund ♂, Mischling (Dachshund), Gewicht 7300 Grm.

10 h. 30 m. 0,28 Campheroxim mit Gummi arabicum emulsioniert per os.
55 m. 1,0 Campheroxim in Olivenöl gelöst per os.
11 h. 15 m. Das Tier wird ängstlich, zittert.
20 m. Klonische Zuckungen in den Extremitäten, Speichelfluss; das Tier ist sehr scheu.
11 h. 22 m. Klonische Krämpfe, wie vorher. Das Tier leistet Aufforderungen nur träge Folge, macht im Ganzen einen benommenen Eindruck.
30 m. ff. Zeitweise einzelne blitzartige Zuckungen.
33 m. Klonischer Krampfanfall von 5 Sec. Dauer.
36 m. Erbrechen von etwa 50 ccm schaumiger Massen (des durch den Magensaft teilweise emulsionierten Olivenöls).
38 m. Blitzartige Zuckungen, dieselben wiederholen sich noch mehrmals, um nach etwa 20 Minuten gänzlich zu verschwinden.

Nachmittags ist das Tier etwas träge, erscheint sonst vollkommen normal.

4.

Hund ♂ (pudelartiger Hirtenhund), Gewicht 15 Kg.

11 h. 2,0 Campheroxim in Olivenöl gelöst per os.

11 h. 40 m. Leichte Zuckungen in den hinteren Extremitäten.

42 m. Blitzartige Zuckungen im ganzen Körper.

43 m. Zuckungen werden durch Händeklatschen und durch starke Geräusche hervorgerufen.

45 m. Heftige Zuckungen im ganzen Körper, das Tier wird durch dieselben zu Boden geworfen, erhebt sich wieder.

48 m. Zuckungen in der Halsmuskulatur.

49 m. ff. Blitzartige Zuckungen im ganzen Körper alle 1 bis 2 Minuten auftretend.

53 m. Das Tier wird von den Zuckungen zu Boden geschleudert. Mehrere blitzartige Zuckungen durchfahren dicht hintereinander den ganzen Körper, dann kurze Ruhepause.

12 h. 3 m. Das Tier legt sich hin, durch die Zuckungen bewegt sich der Körper rückwärts.

5 m. Die Zuckungen steigern sich, nehmen einen schleudernden Charakter an.

In den nächsten Minuten nehmen die Zuckungen an Intensität zu, trotzdem kann das Tier gehen, fällt aber manchmal dabei zu Boden. In der Gesichtsmuskulatur treten ebenfalls Zuckungen auf. Beständig beschleunigte Respiration (über 200) mit heraushängender Zunge.

12 h. 30 m. ff. Ein heftiger epileptiformer Krampfanfall. Das Tier fällt auf die Seite, starke klonische Krämpfe, zuletzt tonisch, beissende,

schnappende Bewegungen mit dem Maule, Schaum vor dem Maule. Tonischer Krampf der Nackenmuskulatur.

Nach etwa 15 Sec. erhebt sich das Tier, ist stark aufgeregt, läuft herum, ist sehr ängstlich. Nach einigen Minuten treten wieder Zuckungen auf, weniger häufig und intensiv.

1 h. 2 m. Die Zuckungen werden stärker, um kurz darauf aufzuhören.

37 m. 0,5 Campheroxim in Olivenöl gelöst per os.

40 m. Respiration immer über 200 in der Minute. Jetzt wieder Zuckungen im ganzen Körper, die durch Aether und Chloroform etwas unterdrückt werden.

40 m. Starker Anfall, klonische Krämpfe mit Nackenstarre und Kaubewegungen von 25 Sec. Dauer. Während des Anfalles scheint das Tier bewusstlos.

Nach dem Anfall starke Aufregung, fortwährend Bellen.

48 m. Allmählich Erholung und Ruhe.

51 m. Die Zuckungen erscheinen wieder.

2 h. 0 m. Die Zuckungen nehmen zu.

12 m. Starker Anfall. Dauer 30 Sec. Nachher ist das Tier wütend, bellt, hat Schaum vor dem Munde.

14 m. Das Tier hat sich erholt und steht ruhig da. Dabei angestrengte Respiration.

16 m. ff. Starker Anfall, Pupillen weit, reaktionslos. Dauer 20 Sec. Erholung, Wutanfall. Die Zuckungen hören nun für einige Zeit auf, treten dann erst schwach wieder auf, um

sich zu steigern und zuletzt in einem neuen Anfall zu endigen.

2 h. 20 m. Das Tier ist ganz teilnahmslos, lässt sich stossen, kneifen, hört nicht auf Rufe, scheint sehr erschöpft.

3 h. 35 m. Starker Anfall, wie vorher, dann Wutanfall, Ruhepause, Auftreten von Zuckungen.

4 h. 31 m. Anfall von 60 Sec. Dauer. Pupillen sehr weit, reaktionslos, Cornealreflex erloschen. Diesmal ohne Wutanfall.

5 h. 1 m. Starker Anfall. Dauer 1 Minute.

20 m. Anfall, starke Kaubewegungen, Laufbewegungen, Opisthotonus. Nach dem Anfalle, der 1 Minute dauert, noch etwa 3 Minuten starke Benommenheit.

55 m. Neuer Anfall, während desselben klonischer Krampf der Augenmuskeln.

6 h. 5 m. Starker Anfall von $1^1/_2$ Minuten Dauer. Nachher ist das Tier sehr erschöpft und bleibt auf der Seite liegen.

6 h. 30 m. Anfall. Dauer 1 Minute.

56 m. Anfall.

In den nächsten Stunden wiederholen sich die Anfälle noch mehrere Male. Am andern Tage waren Anfälle und Zuckungen nicht mehr zu erkennen. Das Tier lag hochgradig ermattet da, frass nichts und hörte kaum auf Rufe. Gegen Mittag liess dieser apathische Zustand etwas nach, das Tier wurde aufmerksamer, nahm auch gegen Abend etwas Milch zu sich. Tags darauf trat allmähliche Rückkehr zur Norm ein.

Je nach der Dosis traten die Anfälle in entsprechender Heftigkeit und Dauer auf, unterbrochen von kürzeren und längeren Pausen, in denen fort-

während einzelne blitzartige Zuckungen das ganze Tier erschütterten. Die Konvulsionen machten manchmal den Eindruck von Zwangsbewegungen, im letzten Versuche bewegte sich das Tier mehrmals im Verlaufe der Anfälle rückwärts.

Eine Aenderung der Harn- und Kothabgabe wurde nicht beobachtet, wohl aber enthielt der Harn bei daraufhin vorgenommenen Untersuchungen eine reduzierende Substanz und zwar in ziemlicher Menge. Höchstwahrscheinlich handelt es sich hier um eine gepaarte Glycuronsäure. Eine Muskelwirkung, wie wir sie beim Kaltblüter sahen, war beim Warmblüter nicht nachweisbar. Meerschweinchen zeigten nach Injection von Campheroxim in das Muskelgewebe keine Contraktion desselben, ebensowenig wurde mikroskopisch an dem lebenden Tiere entnommenen Muskelstückchen eine Veränderung bei Zusatz von Campheroxim wahrgenommen.

Zum Schlusse dieser Versuchsreihe seien in Folgendem noch einige Versuche an Tauben angeführt. Das Gift wurde den Tieren in den Kropf oder in die Brustmuskulatur injiciert.

1.

Taube, mittelgross.

10 h. 35 m. 0,4 Campheroxim in den Kropf (8 ccm 5 proc. Olivenöllösung).

3 h. 30 m. Noch keine Erscheinungen.

4 h. 0 m. Ab und zu Zuckungen mit den Flügeln.

5 h. 20 m. Die Zuckungen nehmen zu und endigen zuletzt in einen krampfartigen Anfall (Laufbewegungen, Flügelschlagen, Nicken mit dem Kopfe).

30 m.ff. Von 15 bis 20 Minuten, teilweise auch mit längeren Pausen, wiederholen sich diese Anfälle, die im Ganzen nicht über 15 bis 20 Sec. dauern. In den Ruhepausen nach den Anfällen fortwährend Nicken mit dem Kopfe und Zucken mit den Flügeln. Zeitweise lässt das Tier ein eigentümliches Gurren vernehmen.

Abends 10 Uhr war das Tier tot. Das Herz zeigte sich stark kontrahiert. Im Kropfe befand sich noch etwas Campheroximöl.

2.

Taube, mittelgross.

8 h. 40 m. 0,2 Campheroxim in den linken Brustmuskel injiciert (4 ccm einer 5procent. Emulsion.

12 h. 15 m. Keine Erscheinungen. 0,2 Campheroxim in Emulsion in den rechten Brustmuskel.

2 h. 0 m. Die ersten Anfälle, wie in Versuch 1, beobachtet.

3 h. 0 m. Zuckungen in den Flügeln und Kopf, die anfallsweise alle 5 bis 20 Minuten auftreten. Das Tier lässt sich ruhig anfassen. Dauer der Anfälle sehr kurz (5 bis 10 Sec.). Im Laufe der nächsten Stunden, auch noch vereinzelt am folgenden Tage, wurden die Anfälle in gleicher Weise beobachtet. Das Tier blieb am Leben.

Was in diesen Beispielen auffällt, ist die lange Dauer von der Applikation des Giftes bis zu seiner ersten sichtbaren Wirkung. Letztere ist im Wesentlichen der beim Säugetier ähnlich. Die Krämpfe sind allerdings nicht besonders deutlich ausgesprochen, treten aber zweifellos ebenfalls periodisch auf.

Die in den Pausen zwischen den epileptiformen Anfällen fortwährend auftretenden Zuckungen, wie sie beim Säugetier und Vogel sichtbar waren, finden wir bei der Camphervergiftung nicht.

c) Wirkung auf den Kreislauf.

Um den Einfluss des Campheroxims auf den Blutdruck des Warmblüters zu demonstrieren, seien hier mehrere Versuche angeführt. Es wurden Kaninchen und eine Katze verwendet und die Tiere, teils um störende Bewegungen zu verhindern, mit Einleitung künstlicher Atmung curarisiert, teils mit Chloralhydrat nach dem Vorgange von *Lewin* narkotisiert. Letzterer suchte den Einfluss der vasomotorischen Centren im verlängerten Mark, durch deren Erregung nach *Wiedemann* eine Steigerung des Blutdruckes zu Stande kommt, durch die Chloralhydratnarkose auszuschalten. Es erschlaffte der Gefässtonus und der Blutdruck war nun allein von der Thätigkeit des Herzmuskels abhängig. So konnte man erkennen, ob die zu untersuchende Substanz eine Blutdrucksteigerung durch direkte Erregung des Herzens hervorzubringen im Stande sei.

1.

Kaninchen ♂, Gewicht 1600 Grm.

Curarisierung. Künstliche Atmung. Campheroxim per os.

Zeit	Mittl. Blutdruck in mm Hg	Anzahl der Pulsschläge i. 10 Sek.	Bemerkungen.
10 h. 43 m.	142	40	
50 m.			0,002 Curarin *(Böhm)* 2 ccm einer 1procent. Lösung in die linke Vena jugularis injiciert. Künstl. Atmung.
54 m.	150	41	
11 h. 5 m.	108	Nicht zählbar	Gerinnsel.
10 m.			0,5 Campheroxim per os (10 ccm einer 5proc. Emulsion mit Gummi arabicum).
13 m.	140	—	
20 m.	176	12	
$20^1/_2$ m.	160	34	
$20^5/_6$ m.	140	36	
21 m.	170	28	Leichte Zuckungen in den Extremitäten, 0,001 Curarin (1 ccm) in die linke Vena jugularis.
24 m.	152	37	
25 m.	190	38	
30 m.	—	—	
31 m.	156	10	
34 m.	152	36	
35 m.	160	21	
36 m.	160	37	
37 m.	164	17	
39 m.	158	36	
40 m.	160	21	
$40^1/_{13}$ m.	174	23	
$41^1/_2$ m.	160	34	
44 m.	170	19	

Zeit	Mittl. Blutdruck in mm Hg	Anzahl der Pulsschläge i. 10 Sek.	Bemerkungen.
11 h. 46 m.	154	32	
46 1/6 m.	**174**	**26**	
50 m.	172	—	Linker Vagus durchschnitten.
51 m.	194	38	Rechter Vagus durchschnitten.
53 1/2 m.	180	36	
56 m.	164	32	
59 m.	158	34	
12 h. 3 m.	114	32	
10 m.	100	33	
15 m.	84	32	
35 m.	80	30	
37 m.	90	30	Erstickung.
40 m.	82	30	Künstlich Atmung.
45 m.	34	14	Link. Vagusstumpf elektrisch gereizt
45 1/2 m.	70	30	
46 m.	60	16	Rechter Vagusstumpf gereizt.
47 m.	120	30	Aortencompression.
49 m.	64		
1 h. 0 m.	55		
10 m.			Bei Eröffnung der Brusthöhle nur noch schwache Herzthätigkeit sichtbar. † durch Herzparalyse. Im Harn nach Kochen mit HCl reichlich reducierende Substanz.

2.

Katze ♀, Gewicht 2760 Grm.

Curarisierung. Künstl. Atmung. Campheroxim per os.

Zeit	Mittl. Blutdruck in mm Hg	Anzahl der Pulsschläge i. 10 Sec.	Bemerkungen.
11 h. 10 m.	188	35	0,004 Curarin *(Böhm)* 4 ccm einer 1‰ Lösung in die linke Vena jug. Künstliche Atmung.
19 m.	184	36	
20 m.			0,5 Campheroxim per os (10 ccm einer 5 proc. Emulsion.
25 m.	180	36	
27 m.	**206**	**30**	
30 m.	174	35	
40 m.	**190**	35	
41 m.	170	35	0,5 Campheroxim per os.
43 m.	**200**	35	
44 m.	170	35	
46 m.	**194**	35	
47 m.	170	36	Linker Vagus durchschnitten, elektr. Reizung des Stumpfes bei 5 R. A. ohne Erfolg.
55 m.	**204**	35	
12 h. 0 m.	142	35	
4 m.	150	36	
5 m.	120	35	
7 m.	**234**	35	
7½ m.	160	36	
8½ m.	**176**	35	
10 m.	148	34	
12 m.	120	34	
15 m.	134	35	
15⅓ m.	114	35	
16 m.	186	36	Bewegungen.
19 m.			0,002 Curarin in die linke Vena jug.
21 m.	134	35	
25 m.	150	35	Erstickung eingeleitet.
30 m.	106	35	Künstliche Atmung.
31 m.	92	34	Rechter Vagus durchschnitten, Reizung des Stumpfes ohne Einfluss.
35 m.	100	36	Erstickung.
38 m.	90	35	Künstliche Atmung. Versuch abgebrochen.
45 m.	84	35	

3.

Kaninchen ♂, Gewicht 2600 Grm.

Chloralhydrat subkutan. Campheroxim per os.

Zeit	Mittl. Blutdruck in mm Hg	Anzahl der Pulsschläge i. 10 Sek.	Atemfrequenz in 10 Sek.	Bemerkungen.
3 h. 55 m.	132	59	15	Rechte Carotis eingebunden.
4 h. 0 m.				0,4 Chloralhydrat (8 ccm einer 5 proc. Lösung) subkutan.
6 m.	130	61	17	
14 m.	120	58	18	
20 m.				1,0 Campheroxim per os (20 ccm einer 5 proc. Olivenöllösung).
25 m.				Gerinnsel; Einbinden d. linken Carotis in die Gefässkanüle.
38 m.	**154**	55	12	
45 m.	132	59	11	
56 m.	124	55	8	
5 h. 0 m.	116	56	8	
10 m.	102	57	8	
20 m.	90	56	8	
30 m.	78	57	8	0,25 Campheroxim (5 ccm) p. os.
31 m.	**178**	58	8,5	
35 m.	78	56	8	
40 m.	**122**	58	8	
50 m.	70	56	8	
52 m.	**150**	—	—	
6 h. 0 m.	60	55	8	
6 m.	**182**	—	—	Leichte Bewegungen.
30 m.	54	52	8	
32 m.	**104**	—	—	Bewegungen.
34 m.	42	—	—	
38 m.	90	—	—	Hautreiz.
39 m.				Erstickung ohne Einfluss.
$39^2/_3$ m.	92	—	—	
41 m.	20	—	—	Tod durch Erstickung.

4.

Kaninchen ♂, Gewicht 1720 Grm.

Chloralhydrat in die linke Jugularvene injiciert, beide Vagi durchschnitten. Campheroxim per os.

Zeit	Mittl. Blutdruck in mm Hg	Anzahl der Pulsschläge i. 10 Sek.	Bemerkungen.
3 h. 15 m.	100	32	0,2 Chloralhydrat (4 ccm einer 5proc. Lösung) in die linke Vena jugularis injiciert.
40 m.	20	32	0,75 Campheroxim per os (15 ccm einer 5proc. Olivenöllösung).
55 m.	6	18	
4 h. 0 m.	12	18	
2 m.	22	26	
$3^{7}/_{60}$ m.	32	37	
17 m.	40	34	
34 m.	46	35	
50 m.	46	32	Erstickung eingeleitet.
	32	—	
	42	—	Künstliche Atmung.
5 h. 5 m.	40	31	0,2 Chloralhydrat (4 ccm in die linke Vena jugularis).
$5^{1}/_{2}$ m.	30	19	
26 m.	16	17	
52 m.	10	13	Durch Injection von 0,8 Chloralhydrat Tötung des Tieres.

Dass das Campheroxim eine Steigerung des Blutdrucks hervorzubringen vermag, ist nach vorstehenden Versuchen zweifellos. Im Versuche 4, wo die Lähmung des Gefässnervencentrums durch das Ausbleiben einer Drucksteigerung trotz eingeleiteter Erstickung sich kennzeichnete, ist eine dauernde Erhöhung des Blutdruckes sichtbar, ein Beweis, dass hier auch die Herz-

thätigkeit entsprechend beeinflusst wurde. Nach grossen Dosen, namentlich nach solchen, die eine periodische Blutdrucksteigerung hervorbringen, dürfte zuletzt eine Paralyse des Herzens wie beim Kaltblüter, auch beim Warmblüter erfolgen. In den Versuchen 1 bis 3 sinkt der Blutdruck nach den periodischen Steigerungen stetig. Im Versuche 1 sind die paroxysmenartigen Vagusreizungen bemerkenswert. Während der Puls stark verlangsamt ist, steigt gleichzeitig der Blutdruck. Es tritt eine Erregung der Vasoconstrictoren ein, so dass Blutdrucksteigerung durch Gefässverengerung und Herabsetzung derselben durch die Vagusreizung sich gegenseitig bekämpfen. In den anderen Versuchen kam diese periodische Vagusreizung in Wegfall, da teils die Vagi durchschnitten, teils nachweislich durch die Curarewirkung gelähmt waren.

Im Versuche 3 wurde es durch einen passend angebrachten Schreibhebel möglich gemacht, die Respiration zu verfolgen. Nachdem dieselbe durch die Chloralhydratnarkose auf 8 Respirationen in 10 Secunden gekommen war, blieb sie bis zu Ende des Versuches gleichmässig frequent. Ein Einfluss auf die Atmung war daher nicht zu konstatieren.

Ueberblicken wir zum Schlusse noch kurz die Resultate der Untersuchungen, so sehen wir, dass die Wirkung des Campheroxims mit der des Camphers manches gemeinsam hat, aber auch beträchtliche Verschiedenheiten aufweist. Beim Kaltblüter lähmt das Campheroxim, wie der Campher das Rückenmark, hat aber nicht die curareartige Wirkung des letzteren. Ausserdem kommt hier die spezifische Muskelwirkung in Betracht, die einerseits die Muskeln

zu maximaler Contraktion bringt, andererseits ihre Leistungsfähigkeit herabsetzt. Auf das Froschherz übt das Campheroxim einen lähmenden Einfluss aus.

Beim Warmblüter ist zunächst als Allgemeinwirkung das Auftreten von periodischen epileptiformen Krämpfen hervorzuheben. Die zwischen den Anfällen liegenden Zeiträume sind fortwährend von blitzartigen Zuckungen unterbrochen, ein Verhalten, wie es bei der Campher-vergiftung nicht vorkommt.

Beim Vogel ist auch die Form der Campheroxim-krämpfe anders als die der Campherkrämpfe. (Zum Vergleiche wurden einige Versuche an Tauben mit Campher vorgenommen.) Die letzteren machen offenbar den Eindruck von Zwangsbewegungen, der Kopf wird rückwärts nach dem Nacken gebeugt, das Tier streckt die Beine nach vorn, mit dem Schwanz stützt es sich auf den Boden. Es sieht aus, als müsste sich das Tier rückwärts bewegen.

Bei den Campheroximkrämpfen haben wir beim Säugetier manchmal eine Andeutung von Rückwärts-bewegung, beim Vogel nicht.

Es liegt nahe, hier daran zu denken, dass beide Krampfformen nicht identisch sind, und dass das Campheroxim vielleicht andere Angriffspunkte im Centralnervensystem hat, wie der Campher.

Die eigentümliche Muskelwirkung beim Kaltblüter fehlt beim Warmblüter. Das Campheroxim steigert endlich periodisch den Blutdruck und scheint in den Fällen, wo nicht eine Lähmung des Herzens infolge grosser Dosen eintritt, eine direckte Erregung desselben hervorzubringen.

Lebenslauf.

Ich, *Wilhelm Heinrich Emil Zehner*, evangelischer Confession, wurde geboren am 26. Januar 1867 zu Hanau, Provinz Hessen-Nassau, als Sohn des Lehrers an der Realschule zu Hanau *Wilhelm Zehner* und dessen Ehefrau *Auguste* geb. *Lotz*.

Ich besuchte das Gymnasium zu Hanau, das ich Ostern 1886 mit dem Zeugnis der Reife verliess, um in Marburg und Würzburg Medizin zu studieren. Vom 1. October 1888 bis 1. April 1889 genügte ich meiner Militärdienstpflicht mit der Waffe beim Hessischen Jäger-Bataillon No. 11 in Marburg.

Am 12. Februar 1888 bestand ich in Marburg das Tentamen physicum, am 19. Februar 1891 vollendete ich das medizinische Staatsexamen ebendaselbst. Das Examen rigorosum bestand ich am 4. März 1891.

Vom 1. Juli bis 31. Dezember 1891 habe ich in Hanau beim II. Bataillon Füsilier-Regiments von Gersdorff (Hess.) No. 80 als einjährig-freiwilliger Arzt gedient.

Als meine akademischen Lehrer verehre ich die Herren: *Ahlfeld*, *Barth*, *Braun*, *Bumm*, *Gasser*, *Greeff*, *v. Heusinger*, *Hüter*, *Kohl*, *Külz*, *Kunkel*, *Leube*, † *Lieberkühn*, *Mannkopff*, *Marchand*, *Mattenstock*, *Melde*, *Meyer*, *Riedinger*, *Rindfleisch*, *Rubner*, *Rumpf*, *Schmidt-Rimpler*, *Strahl*, *Tuczek*, *Uhthoff*, *Wagner*, † *Wiegand*, *Zincke*.

Es möge mir gestattet sein, allen meinen akademischen Lehrern, insbesondere Herrn Professor Dr. *Meyer* für die vielfache Anregung und Unterstützung bei Anfertigung dieser Arbeit, an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank auszusprechen.